

# Pathophysiologie der Mobilfunkstrahlung: Oxidativer Stress und Karzinogenese mit dem Studienschwerpunkt auf dem männlichen Fortpflanzungssystem

Nisarg R. Desai, Kavindra K. Kesari und Ashok Agarwal

In der Fachliteratur wird von gesundheitsschädlichen Auswirkungen durch Exposition gegenüber elektromagnetischen Funkwellen (RF-EMW), die von Handys ausgestrahlt werden, berichtet. Über die genaue Angriffsfläche auf Zellebene, auf welche die elektromagnetischen Funkwellen einwirken, bestehen noch unterschiedliche Auffassungen. Diese Zusammenfassung identifiziert die Plasma-Membran als Angriffsfläche, auf welche die elektromagnetischen Funkwellen einwirken. Außerdem werden die Wirkungen der elektromagnetischen Funkwellen auf die Strukturen der Plasmamembran (d.h. NADH - Oxidase, Phosphatidylserin, orithine Dekarboxylase) und die durch elektrische Spannung (voltage-gated) geschützten Kalziumkanäle betrachtet. Wir untersuchen die Störungen im Stoffwechsel der reaktiven Sauerstoffspezies (ROS), welche durch elektromagnetische Funkwellen ausgelöst werden und beschreiben die Bildung von reaktiven Sauerstoffspezies, welche durch die NADH-Oxidase gesteuert wird und welche eine zentrale Rolle beim oxidativen Stress (OS) aufgrund von Mobilfunkstrahlung spielt (wobei ein Schwerpunkt auf dem männlichen Fortpflanzungssystem liegt). Dieser Überblick nimmt auch auf folgende Punkte Bezug:

- 1.) Die umstrittenen Auswirkungen der elektromagnetischen Funkwellen auf Zellen von Säugetieren sowie auf die DNA in deren Spermien, wie auch deren Wirkungen auf die Apoptose,
- 2.) epidemiologische Studien an Tieren in ihrem normalen Lebensumfeld, in vivo Studien an Tieren und in vitro Studien über die Wirkung von elektromagnetischen Funkwellen auf das männliche Fortpflanzungssystem und
- 3.) letztlich eine Beurteilung der Exposition und der jeweiligen Expositionsintensität (Dosimetrie) durch computergestützte biologische Modelle.

## Hintergrund

Die gesundheitlichen Wirkungen der elektromagnetischen Funkwellen (RF-EMW), die von Handys ausgestrahlt werden, sind heftig diskutiert worden. (1, 2). Anfangs sind Forscher darüber besorgt gewesen, wie Mikrowellenstrahlung Auswirkungen auf biologische Systeme des Menschen hat, indem sie die Gewebe-

temperatur erhöht - in anderen Worten deren thermische Wirkungen (3). Um die Öffentlichkeit vor übermäßiger Exposition gegenüber elektromagnetischen Funkwellen zu schützen, wurden von internationalen Organisationen, wie der ICNIRP (International Commission on Non-Ionizing Radiation Protection = Internationale Kommission für den Schutz vor nicht-ionisierender Strahlung) Grenzwerte festgesetzt (4). Beispielsweise betragen

die Grenzwerte für die Exposition gegenüber der Strahlung eines Handys in den Vereinigten Staaten 1,6 Watt pro Kg und in Europa 2,0 Watt pro Kilogramm (1, 4).

Jüngste Studien haben gezeigt, dass Mikrowellen, die von Handys ausgesendet werden, d. h. elektromagnetische Funkwellen bei einer spezifischen Absorptionsrate (SAR) von 1,6 Watt pro Kilogramm keine thermischen Wirkungen auslösen (5-7). Forscher haben jedoch gezeigt, dass elektromagnetische Funkwellen von im Handel erhältlichen Handys nicht-thermische Wirkungen haben (8, 9). In der Fachliteratur finden sich kontroverse Berichte über die Wirkungen von elektromagnetischen Funkwellen auf Mitochondrien, den Weg der Apoptose (kontrollierter Zelltod), Hitzeschockproteine, den Stoffwechsel freier Radikale, die Zelldifferenzierung, Schäden an der DNA sowie auf die Plasmamembran. (1, 9-16).

Unter den Wirkungen der elektromagnetischen Funkwellen auf verschiedene Organe des Körpers, sind deren Wirkungen auf das Gehirn das am besten untersuchte Gebiet (17-24). Darüber hinaus legen jüngste Studien nahe, dass die elektromagnetischen Funkwellen, die von Handys ausgesendet werden, bei Männern die Befruchtungsfähigkeit verringern können (25). Es ist wichtig, zur Kenntnis zu nehmen, dass viele Männer ihre Handys in der Hosentasche tragen (oder es an ihre Gürtel oder Taillen befestigt tragen), während sie eine Freisprechvorrichtung verwenden, wie z. B. Bluetooth. Aufgrund dieser Technik werden die Hoden einer stärkeren Handystrahlungsintensität ausgesetzt, als dies der Fall wäre, wenn das Handy sich nur im „Standby-Modus“ in einer Hosentasche befinden würde. Aus diesem Grund ist die Untersuchung der Wirkung elektromagnetischer Funkwellen auf die männliche Fruchtbarkeit ebenfalls wichtig.

In diesem Artikel vermitteln wir einen Überblick über die Wirkungen elektromagnetischer Funkwellen auf freie Radikale im Stoffwechsel und bei der Krebsentstehung sowie die epidemiologischen Laborstudien an Tieren als auch an Menschen, welche die Auswirkungen elektromagnetischer Funkwellen auf die männliche Fruchtbarkeit untersucht haben. Wir werden auch kurz auf die neuartigen computergestützten biologischen Modelle für Laborstudien an menschlichen Samenzellen eingehen, die gegenwärtig in unserem Zentrum durchgeführt werden.

## Diskussion

Biologische Wirkungen von Mikrowellenstrahlung, die von Handys ausgesendet werden: Ist die Plasmamembran eine Angriffsfläche für elektromagnetischen Funkwellen?

Die Literatur enthält viele kontroverse Berichte über die Wirkungen von elektromagnetischen Funkwellen auf verschiedene Organellen in den menschlichen Zellen. Besonders hervorzuheben ist, dass Wissenschaftler ständig gezeigt haben, dass elektromagnetische Funkwellen auf die Plasmamembran in den Zellen Auswirkungen haben (8, 11, 12, 26). 1996 hatten Cleary et al. darauf hingewiesen, dass elektromagnetische Funkwellen möglicherweise die Signalübermittlung in der Plasmamembran beeinflussen, unabhängig von thermischen Wirkungen (12). Capri et al. zeigten

später auf, dass die Exposition gegenüber elektromagnetischen Funkwellen im Bereich von 900 MHz im Menschen mit einem signifikanten Anstieg von Annexin-V-positiven Lymphozyten (ohne Veränderungen bei apoptotischen Zellen) und einer Erhöhung des Membranpotentials der Mitochondrien einhergeht (11). Sie wiesen darauf hin, dass diese Forschungsergebnisse möglicherweise in der Wirkung der Funkwellen auf vorübergehende Hin- und-Her-Bewegungen von Phosphatidylserinen zurückzuführen sind. Eine weitere Studie, bei der Annexin V als Indikator für die Apoptose verwendet wurde, stellte auch eine deutliche Zunahme von Annexin-V-Flecken nach der Exposition gegenüber elektromagnetischen Funkwellen fest (26). Andere Studien jedoch, die andere Indikatoren für die Apoptose verwendeten (z. B. Kaspase, das Potential der Mitochondrienmembran) haben keine Zunahme der Apoptose festgestellt (27-34). Dies deutet darauf hin, dass die elektromagnetischen Funkwellen möglicherweise die Apoptose anregen, indem sie auf die Plasmamembran einwirken (Annexin-Rezeptor). Je nach der Reparaturfähigkeit von deren DNA (keine Veränderung bei der Kaspase und dem Potential der Mitochondrienmembran) erfahren Zellen jedoch möglicherweise keine Apoptose.

Kürzlich haben Friedman et al. berichtet, dass elektromagnetische Funkwellen die NADH-Oxidase in der Plasmamembran anregen (von HeLa-Zellen) und die Produktion von extrazellulären Superoxiden verursachen (8). Diese Wirkung von elektromagnetischen Funkwellen auf die NADH-Oxidase kann zu oxidativem Stress (OS) führen und zur darauf folgenden Krebsentstehung (auf die molekularen Grundlagen wird später in dieser Abhandlung eingegangen).

Rao et al. hat kürzlich neue Beweise geliefert, welche die Theorie unterstützen, dass elektromagnetische Funkwellen Auswirkungen auf die Plasmamembran haben (35). Sie haben die Auswirkungen von elektromagnetischen Funkwellen auf die Kalziumdynamik in neuronalen Zellen, die sich aus Stammzellen gebildet haben, untersucht und haben eine deutliche Zunahme von Kalziumansammlungen (calcium spikes) innerhalb der Zellen (intrazellulär) in Reaktion auf nicht-thermische elektromagnetische Funkwellen entdeckt.

Diese Studien legen nahe, dass die Plasmamembran die Angriffsfläche für elektromagnetische Funkwellen sein könnte und dass andere beobachtete Wirkungen von elektromagnetischen Funkwellen Folgewirkungen der Auswirkung auf die Plasmamembran sein könnten.

## Handystrahlung und oxidativer Stress

Freie Radikale sind eine Gruppe hochreaktiver Moleküle, die in der äußeren Umlaufbahn aus ungepaarten Elektronen bestehen. Freie Radikale, die infolge des Sauerstoffstoffwechsels entstehen, werden als reaktive Sauerstoffspezies (ROS = reactive oxygen species) bezeichnet (36). ROS werden ständig durch Antioxidantien neutralisiert, die sich im Körpergewebe befinden (36). Wann immer die Produktion von ROS die Kapazitäten der Antioxidantien übersteigt, um diese einzufangen, kommt es zu

oxidativem Stress (OS) (36). 1992 haben Forscher herausgefunden, dass elektromagnetische Felder die Aktivität freier Radikaler in den Zellen erhöht (37). Innerhalb des letzten Jahrzehnts, haben Tierstudien im natürlichen Umfeld gezeigt, dass sich oxidativer Stress infolge von Handystrahlung entwickelt (38-42). Die elektromagnetischen Funkwellen stören möglicherweise den ROS-Stoffwechsel, indem die Produktion von ROS gesteigert wird oder indem die Aktivität antioxidanter Enzyme verringert wird. Studien haben auch gezeigt, dass Antioxidantien wie Melatonin, Kaffeesäure, Phenylester, Vitamin C und Vitamin E durch elektromagnetische Funkwellen im Tiergewebe verursachten oxidativen Stress oder Apoptose verhindern (40-42). Eine dauerhafte Exposition durch elektromagnetische Funkwellen verringert die Aktivität der Katalase, der Superoxid-Dismutase (SOD) und der Glutathionperoxidase (GSH-Px) und reduziert so die Fähigkeit zur antioxidanten Reaktion insgesamt. Studien jedoch, die dazu konzipiert sind, die Malonaldehyd-Konzentrationen (MDA) und die SOD-Aktivität zu messen, haben zu widersprüchlichen Ergebnissen geführt (38, 41, 43-45). Jüngste Studien mit menschlichen Samenzellen haben auch auf eine erhöhte ROS-Produktion in menschlichen Samenzellen aufgrund von Handystrahlung hingedeutet (46, 47).

Wir möchten darauf hinweisen, dass elektromagnetische Funkwellen zur Anregung des NADH-Oxidase-Enzyms führen (8), was möglicherweise eine Schlüsselrolle bei den verschiedenen schädlichen Auswirkungen auf Zellebene spielt, welche bei den Laborstudien beobachtet wurden. Infolge der zunehmenden Menge freier Radikale können verschiedene Prozesse auf Zellebene wie auch physiologische Prozesse insgesamt betroffen sein, einschließlich der Genexpression, der Abgabe von Kalzium aus Vorratsbereichen innerhalb der Zelle, des Zellwachstums und der Apoptose.

### **DNA-Strangbrüche und Apoptose**

Über die Auswirkungen elektromagnetischer Funkwellen auf DNA-Schädigungen ist in verschiedenen Studien im vergangenen Jahrzehnt berichtet worden (13, 48-51). Lai und Singh haben von einer Zunahme von Einzel- und Doppelstrang-DNA-Brüchen in den Gehirnzellen von Ratten berichtet, die zwei Stunden lang einem Feld mit einer Frequenz von 2.450 MHz und einer Intensität von 0,6-1,2 W/kg ausgesetzt wurden. Sie fanden auch heraus, dass die Exposition gegenüber elektromagnetischen Funkwellen Querverbindungen zwischen DNA-Proteinen sowie zwischen zwei DNAs sowie erhöhte Apoptose in biologischen Proben von Ratten hervorriefen (13, 52-54).

Lai und Singh haben aufgezeigt, dass die Behandlung von Ratten mit Radikalfängern die Auswirkungen der elektromagnetischen Wellen auf die DNA hemmten (55). Dies deutet darauf hin, dass elektromagnetische Wellen die Aktivität freier Radikaler in den Zellen steigern, was wiederum zu DNA-Schädigungen führt (Einzelstrang- wie Doppelstrang-DNA-Brüche). In noch jüngerer Vergangenheit haben Paulraj und Behair (2006) von einer Zunahme von Einzelstrang-DNA-Brüchen in sich entwickelnden Hirnzellen von Ratten berichtet, welche 35 Tage lang Feldern von 2,45 und 16,5 Ghz mit einer Feldintensität von 1 und 2,01

Watt/kg ausgesetzt wurden (56). Nikolova et al. (2005) berichteten von einer niedrigen und vorübergehenden Zunahme von DNA-Doppelstrangbrüchen in embryonalen Stammzellen von Mäusen nach einer akuten Exposition gegenüber einem 1,7 Ghz-Feld (57).

Die Ergebnisse von neueren Studien sind jedoch widersprüchlich im Hinblick auf die Wirkungen elektromagnetischer Funkwellen auf die DNA (29, 51, 58-61). Tice et al. (60) berichtete, dass die Exposition menschlicher Leukozyten und Lymphozyten durch elektromagnetische Funkwellen mit einer SAR-Feldstärke von 5-10 W/kg für 24 Stunden Chromosomenschäden herbeiführte, während eine dreistündige Exposition durch elektromagnetische Funkwellen mit einem SAR-Wert von 5-10 W/kg oder die Exposition gegenüber einem niedrigeren SAR-Wert keine Schädigungen aufzeigte. Chromosomenschäden waren offensichtlich, als die Zahl von Zellen mit verkleinerten Zellkern (Mikrokernen) unter den Lymphozyten zunahm. Später berichteten Ramondini et al., dass menschliche Endothel-Veränderungen in der Expression mehrerer Gene aufzeigten, nach einer Exposition durch 900 MHz, aber nicht nach einer Exposition durch 1.800 MHz (62). Schwarz et al. berichteten, dass die 24-stündige Exposition gegenüber Feldern mit 1950 MHz und einem SAR-Wert von 0,05 W/kg im Labor gentoxische Wirkungen in menschlichen Fibroblasten herbeiführten, aber nicht in Lymphozyten (63). In einer Studie über menschliche Fibroblasten und Granulosazellen von Ratten, die Handystrahlung ausgesetzt wurden, (1800 MHz; SAR 1,2 oder 2W/kg; für jeweils 4, 16 und 24 Stunden), berichteten Diem et al. von Strangbrüchen in diesen Zellen bei DNA-Einzel- und Doppelsträngen (59). Andererseits zeigten viele Studien auch keine nennenswerten Wirkungen von elektromagnetischen Funkwellen hinsichtlich DNA-Schädigungen. Hook et al. konnte keine nennenswerte Wirkung elektromagnetischer Funkwellen auf Molt-4-T-Lymphoblastoide Zellen bei unterschiedlichen SAR-Werten feststellen (29). Jüngste Studien von Huang et al. und Sannina et al. sowohl an menschlichen Fibroblasten wie auch an Jurkat-T-Zellen konnten keine nennenswerten gentoxischen Wirkungen von elektromagnetischen Funkwellen zeigen (64, 65). Daher könnten DNA-Schädigungen vom Zelltyp wie auch von dem Versuchsaufbau abhängen (Expositionszeitdauer, Frequenz der elektromagnetischen Funkwellen, spezifische Absorptionsrate / SAR, etc.). Eine kürzlich ausgearbeitete Übersicht von Verschaeve weist auf eine zunehmende Häufung genetischer Schädigungen aufgrund von elektromagnetischen Funkwellen in vielen Studien hin, wobei eine systematische Untersuchung des Verhältnisses von unterschiedlichen Dosen von Funkwellenfeldstärken auf die Auswirkung (Dosimetrie-Ansatz = dosimetry approach) bei allen Studien nicht ausreichend geschah (66).

DNA-Schädigungen in Zellen können bedeutsame Folgen haben, da sie eine kumulative Wirkung haben. Gewöhnlich kann die DNA sich selbst reparieren. Durch einen homöostatischen Mechanismus erhalten Zellen ein feines Gleichgewicht zwischen DNA-Schädigungen und deren Reparatur. Wenn dieses Gleichgewicht gestört oder verändert wird, kommt es zu einer Anhäufung von DNA-Schädigungen. Die meisten Zellen können DNA-Einzelstrangbrüche reparieren. Es ist jedoch bekannt, dass DNA-Doppelstrangbrüche, wenn sie nicht richtig repariert werden, zum Zelltod oder zur Apoptose führen.

Es ist bereits darauf hingewiesen worden, dass elektromagnetische Funkwellen möglicherweise den Weg der Apoptose beeinflussen. Die Wirkung elektromagnetischer Funkwellen auf die Apoptose ist jedoch ebenfalls umstritten (5, 28, 41, 67). Wie bereits zuvor abgehandelt wurde, legen Studien nahe, dass elektromagnetische Funkwellen auf die Annexin-Rezeptoren der Plasmamembran einwirken (11, 26). Die Herbeiführung der Apoptose könnte jedoch vom Zelltyp wie auch von der Art und Dauer der Exposition gegenüber elektromagnetischen Funkwellen abhängen.

## Auswirkung auf das männliche Fortpflanzungssystem

Eine Reihe jüngster Berichte haben auf einen möglichen Zusammenhang zwischen Handynutzung und Unfruchtbarkeit bei Männern hingewiesen (25, 46, 68, 69).

Eine erste Studie unserer Gruppe an 361 Männern, die an einer Unfruchtbarkeitsuntersuchung teilgenommen haben, hat Hinweise geliefert, dass die Verwendung von Handys eine negative Wirkung auf die Qualität der Samenflüssigkeit hat, indem die Spermienanzahl verringert wird, wie auch die Motilität, Lebensfähigkeit und Morphologie der Spermien, was möglicherweise zur Unfruchtbarkeit bei Männern beiträgt (25). In ähnlicher Weise haben Fejes et al. 371 Männer untersucht, die sich einer ärztlichen Begutachtung wegen Unfruchtbarkeit unterzogen und berichteten, dass die Dauer des Besitzes und die tägliche Sendezeit von Handys eine negative Auswirkung auf das Verhältnis der sich schnell bewegenden (rapidly progressive) motilen Spermien hatte, was darauf hindeutete, dass eine zeitlich sehr lange Verwendung von Handys negative Auswirkungen auf die Motilität von Spermien haben kann (70). Davoudi et al. (2002) fanden in einer kleinen Beobachtungsstudie an 13 Männern mit einer normalen Samenflüssigkeitsdiagnose ebenfalls heraus, dass bei einer Handyverwendung von täglich 6 Stunden während eines Zeitraums von 5 Tagen die schnelle progressive Motilität von Spermien abnahm (71). Jüngste epidemiologische Studien haben daher die Rolle hervorgehoben, die die Exposition gegenüber Handystrahlung bei der Motilität, der Morphologie und der Lebensfähigkeit von Spermien spielt, und haben daher auf die Verringerung der Befruchtungsfähigkeit bei Männern hingedeutet. Die Aussagekraft dieser Studien ist jedoch gering, aufgrund des Fehlens einer Kontrollbevölkerung (Männer, die keine Handys verwenden), was sehr schwer bereitzustellen wäre. Darüber hinaus wäre eine Expositionsstudie an Menschen in ihrem gewöhnlichen Umfeld zur Untersuchung der Auswirkungen von Handystrahlung auf bestimmte Eigenschaften der Samenflüssigkeit aufgrund ethischer Problemstellungen nicht machbar.

Neben den epidemiologischen Studien, sind die Wirkungen von elektromagnetischen Funkwellen in Tierstudien und in Laborstudien an männlicher Samenflüssigkeit gut untersucht. Viele Studien haben darauf hingedeutet, dass elektromagnetische Wellen die Größe der Hoden verringern. Von einer Abnahme des Durchmessers der Hodenkanälchen (43, 44) ist nach der Exposition gegenüber Strahlung im Bereich der Funkfrequenzen berichtet worden. Ozguner et al. haben eine Abnahme des Durchmessers von Hodenkanälchen und bei der Dicke von Epithelen festge-

stellt, nachdem diese elektromagnetischen Funkwellen mit einer Frequenz von 869 bis 894 MHz ausgesetzt wurden (72). Diese Ergebnisse bestätigen die Studie von Saunders und Kowalczuk, die ebenfalls zeigte, dass Mikrowellenstrahlung von 50 mW/cm<sup>2</sup> bei einer Frequenz von 2,45 GHz und einer Expositionsdauer von 30-40 Minuten zu einer deutlichen Degenerierung des innersten Epithels in Mäusen (seminiferous epithelium) führt (73). Eine kürzlich durchgeführte Studie von Ribeiro et al. (2007) und eine Folgestudie durch Dasdag et al. konnten jedoch keine bedeutsamen negativen Auswirkungen von Handys (1835-1850 MHz) auf Rattenhoden zeigen (28, 45). Wang et al. wiesen darauf hin, dass elektromagnetische Funkwellen vielleicht die Durchlässigkeit der Blut-Hoden-Schranke erhöhen (74). Die Bildung von ROS unter Einfluss von elektromagnetischen Funkwellen kann zu Hitzeschockproteinen (HSP) und zur Phosphorylierung führen, was die Sekretion von Wachstumsfaktoren verändern kann. Dies wiederum kann die Durchlässigkeit der Blut-Hirn-Schranke erhöhen (8, 9). Derselbe Mechanismus könnte auch bei einer durch elektromagnetische Funkwellen bedingten Steigerung der Blut-Hoden-Schranke, wie in Abb. 1 gezeigt, beteiligt sein. Die Ratte ist jedoch als Studienmodell für Forschung am Fortpflanzungssystem nicht gut geeignet, aufgrund der geringen Größe ihrer Hoden und deren Fähigkeit, frei zwischen Unterleib und Hodensack hin und her zu wandern (75).

Zuvor hatten wir beschrieben, dass elektromagnetische Funkwellen zu oxidativem Stress führen können. Menschliche Spermien sind sehr anfällig gegenüber oxidativem Stress, aufgrund ihres hohen Anteils an polyunsaturierten Fettsäuren (PUFA) in ihren Zellmembranen (36). Oxidativer Stress in der Samenflüssigkeit bedingt durch elektromagnetische Funkwellen könnte für einen Rückgang der Motilität und der Lebensfähigkeit von Spermien verantwortlich sein, wie wir in unserer Pilotstudie an durch Samenerguss gewonnener männlicher Samenflüssigkeit nachgewiesen haben (46).

Eroguletal. hatten ebenfalls von einer verringerten Spermienanzahl in Samenflüssigkeitsproben, die elektromagnetischen Funkwellen ausgesetzt waren, berichtet (76). In Bestätigung dieser Studien berichteten De lullis et al. über eine Zunahme bei der Bildung von ROS und verstärkten DNA-Schädigungen aufgrund von elektromagnetischen Funkwellen (47). Zuvor berichteten Aitken et al. (2005) von einer bedeutsamen Schädigung der Genome in den Mitochondrien und den Zellkernen in Spermienzellen der Nebenhoden von Mäusen, die elektromagnetischen Funkwellen (900 MHz) 12 Stunden pro Tag, sieben Tage lang, ausgesetzt wurden (58). Unsere Pilotstudie konnte jedoch keine bedeutsame Schädigung der DNA (nach der TUNEL-Methode) nach einer einstündigen Exposition gegenüber Handystrahlung aufzeigen (46). Daher gehen wir davon aus, dass elektromagnetische Funkwellen die Superoxidproduktion außerhalb der Zellen in der Samenflüssigkeit anregen können, durch ihre Einwirkung auf das Plasmamembranenzym (Abb. 1), was zu einer Verringerung der Motilität und Lebensfähigkeit von Spermien führen kann. DNA-Schädigungen könnten jedoch von dem SAR-Wert, der Expositionsdauer und dem Versuchsaufbau abhängen. Es ist wichtig, zur Kenntnis zu nehmen, dass keine der oben erwähnten Studien über das Fortpflanzungssystem in ihrem Versuch den Dosimetrie-Ansatz bei der Exposition durch Funkfrequenzen verwendeten.

## Auswirkung auf die Proteinkinase C und die Kalziumhomöostase

Die PKC ist eine Proteinkinase mit vielen Funktionen und ist strukturell betrachtet eine Gruppe von Proteinen mit bislang mindestens 10 identifizierten Isoenzymen (77). Von PKC-Isoenzymen ist berichtet worden, dass sie sich in ihrer Struktur, ihren biochemischen Eigenschaften, ihrer Gewebeverteilung, ihrer Position innerhalb der Zelle und hinsichtlich ihrer Substrateigenschaften unterscheiden. Die Proteinkinase C ist bei der Regulierung von unterschiedlichen Zellprozessen beteiligt, einschließlich der Steuerung von Rezeptorfunktionen wichtiger Hormone und bestimmter Enzyme, wie die Adenylcyclasen und die Ornithindecaboxylasen (im Gehirn). Sie spielt auch eine Schlüsselrolle bei der Vermittlung zellulärer Reaktionen auf extrazelluläre Stimuli, die an der Verbreitung (Proliferation), der Differenzierung, der Apoptose und dem exozytotischen Ausscheiden in einer Anzahl von nicht-neuronalen Zellen und Spermazellen beteiligt sind (78-81). Der Proteinkinase-C-Enzymkomplex ist anzutreffen in den Hodenkanälchen und den Leydigzellen von Ratten (81). Die Proteinkinase C steuert die Ionenleitung durch phosphorylierende Membranproteine, wie Kanäle, Pumpen und Ionenaustauschproteine. Man geht davon aus, dass die Aktivierung dieses Enzyms biochemisch von  $Ca^{2+}$  abhängig ist (82,83). In der Tat geht man davon aus, dass Kalzium und cAMP die zwei Schlüsselregulatoren bei der flagellaren Motilität von Spermien sind. Die Proteinkinase C könnte auch eine wesentliche Rolle bei der Regulierung der Spermienmotilität spielen, gemeinsam mit cAMP und  $Ca^{2+}$ . (78)

Die Proteinkinase C ist sehr stark im äquatorialen Bereich (der Zellen) konzentriert, was eine spezielle, fest umrissene Rolle der Proteinkinase C in der Physiologie der menschlichen Spermien nahe legt. Studien haben von einer Abnahme der Spermienmotilität bei einer gleichzeitigen Verringerung der Aktivität der Proteinkinase C berichtet (79, 84). Kürzlich berichteten Paulraj et al. von einer Verringerung in der Tätigkeit von Proteinkinase C in sich entwickelnden Rattenhirnen, die Mikrowellen mit einer Frequenz von 2,45 Gigahertz ausgesetzt waren (56). Die Autoren berichteten, dass die Mikrowellenschädigungen insbesondere im Hippocampus besonders stark verbreitet waren, was zu Gedächtnisverlust führen könnte. Daher ist das Proteinkinase-C-Enzym wichtig für die Motilität von Spermien, und es ist berichtet worden, dass elektromagnetische Funkwellen die Aktivität der Proteinkinase-C verringern. Wir gehen davon aus, dass elektromagnetische Funkwellen einen Rückgang der Motilität von Spermien verursachen können, indem sie sich auf die Proteinkinase C auswirken. Eine durch Handystrahlung veränderte Proteinkinase-C-Aktivität ist mit mehreren verschiedenen Arten von Malignität in Verbindung gebracht worden (85, 86). Unterschiedliche/abweichende Konzentrationen der Proteinkinase C und abweichende Aktivierungen verschiedener Proteinkinase-C-Isozymen haben Tumorzellen in den Hoden und dem Gehirn zur Folge gehabt, was im nächsten Abschnitt im Einzelnen erläutert wird.

Elektromagnetische Funkwellen könnten die Kalzium-Homöostase innerhalb der Zellen verändern, indem sie auf die Kalziumkanäle in der Plasmamembran einwirken (87). Rao et al. haben kürzlich darauf hingewiesen, dass elektromagnetische Funkwellen die Kalziumansammlungen (calcium spikes) zwischen den Zellen

erhöhen können. Eine erhöhte Konzentration von Kalzium zwischen den Zellen kann eine Zellvermehrung (cell proliferation) und Zelldifferenzierung auslösen, sowie auch die Aktivitäten verschiedener Enzyme wie des Ornithindecaboxylase (ODC) (88) und der Proteinkinase C verändern (78).

## Fördert die Exposition gegenüber Handystrahlung die Entstehung von Krebs?

Vorangegangene Forschungsberichte haben nahegelegt, dass elektromagnetische Felder die Vermehrungsrate (Proliferationsrate) von Zellen sowie auch die Vermehrungsrate der DNA, der RNA und der Proteinsynthese verändern (89, 90). Der Beweis epidemiologischer Studien über die Auswirkungen elektromagnetischer Funkwellen hinsichtlich der Krebsentstehung ist jedoch umstritten (91, 92).

Wir legen die möglichen Wege der Krebsentstehung durch elektromagnetische Funkwellen dar.

Wie bereits erläutert, könnte die Plasmamembran eine Angriffsfläche für elektromagnetische Funkwellen sein. Elektromagnetische Funkwellen könnten eine unkontrollierte Zellvermehrung auslösen durch ihre Einwirkung auf die verschiedenen Enzyme und Rezeptoren der Plasmamembran. Eine kurzzeitige Exposition gegenüber elektromagnetischen Funkwellen kann zu einer Zunahme der Aktivität des NADH-Oxidase-Enzyms in der Plasmamembran führen, welches zu einer Zunahme der Bildung von reaktiven Sauerstoffspezies (ROS) führt (8). Die reaktiven Sauerstoffspezies aktivieren dann die MMPs (Matrix-Metalloproteinasen), was den epidermalen Wachstumsfaktor auslösen würde und die extrazellulären signalgesteuerten Kinasen (ERKs) aktivieren würde. Eine chronische Exposition gegenüber elektromagnetischen Funkwellen löst Stresskinasen aus, welche die p38-MAP-Kinase (MAP = mitogenaktiviertes Protein) aktiviert. Die P38-MAP-Kinase regt die Phosphorylierung von Hitzeschockproteinen an, welche den Weg der Apoptose hemmen (9). Folglich kann die Handystrahlung die Anhäufung von DNA-Schäden in der Zelle verursachen und eine unkontrollierte Zellvermehrung auslösen.

Darüber hinaus haben verschiedene Berichte darauf hingedeutet, dass die Ornithindecaboxylase (ODC) eine Angriffsfläche für die Mikrowellenstrahlung sein könnte (93-95). Ornithindecaboxylase (ODC) ist das vermehrungsquotenhemmende Enzym, das an der Polyaminsynthese beteiligt ist; dies sind Bestandteile, die für die Zellteilung erforderlich sind. Eine zu starke Erzeugung (Expression) von Ornithindecaboxylase (ODC) steht mit dem Fortschreiten von Krebs in Verbindung (96). Die Aktivität der Ornithindecaboxylase (ODC) wird durch von der Membran vermittelte Signale gesteuert, und elektromagnetische Funkwellen könnten Ornithindecaboxylase (ODC) direkt anregen oder durch ihre Einwirkung auf die Membran (95).

Obwohl bekannt ist, dass die Exposition gegenüber elektromagnetischen Funkwellen sich auswirkt auf die Expression der Proteinkinase-C-Isoenzyme, finden sich in der Fachliteratur widersprüchliche Berichte über die Rolle, die Veränderungen in der Aktivität der Proteinkinase C bei der Krebsentstehung spielen (85, 97). Phorbol-Ester ist weithin bekannt als tumorfördernde

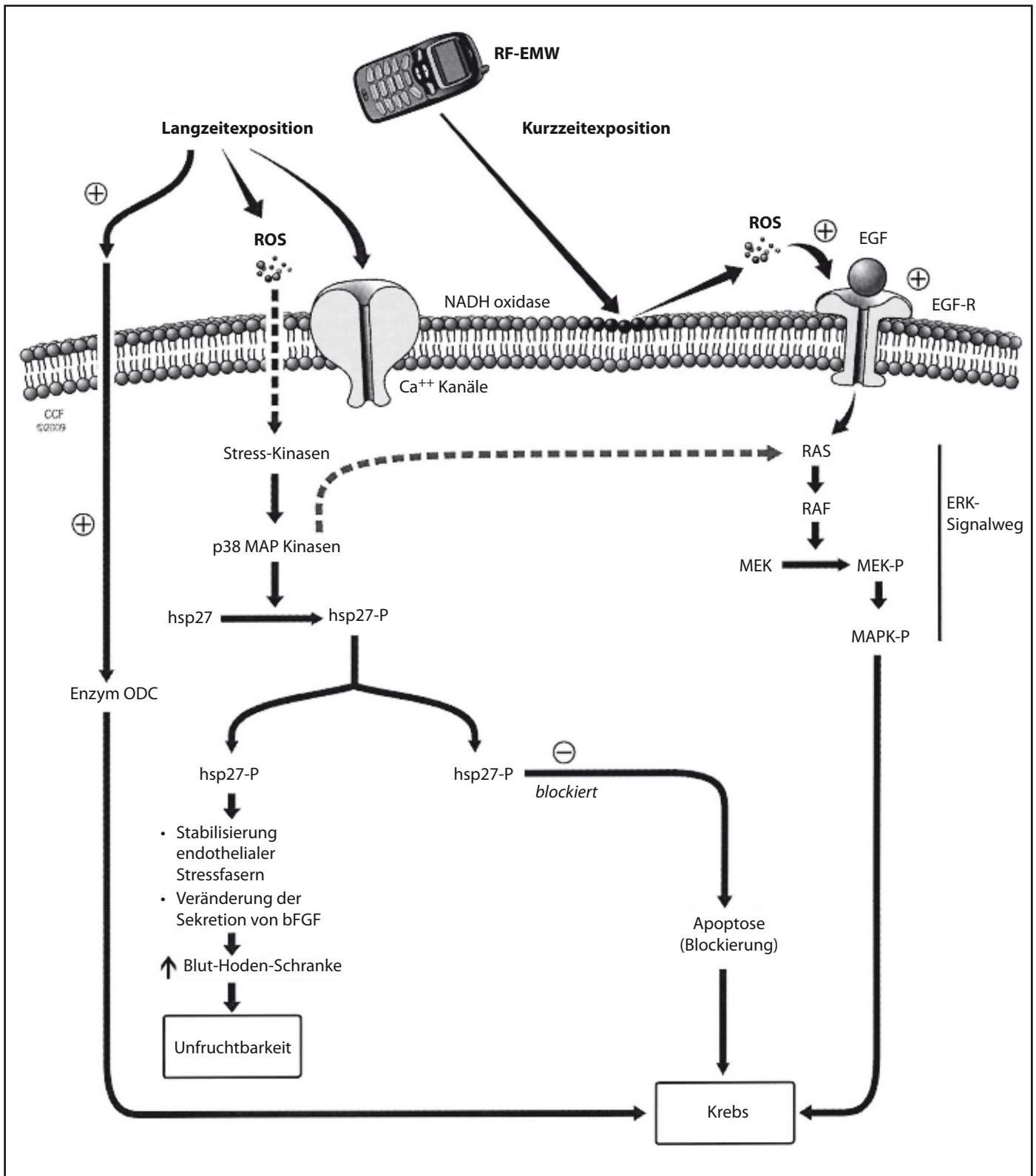


Abb. 1: Angriffspunkte auf Zellebene für die elektromagnetischen Wellen im Bereich der Funkfrequenzen (RF-EMW).

Akute (kurzzeitige) Exposition gegenüber elektromagnetischen Funkwellen kann die NADH-Oxidase in der Plasmamembran anregen, was die Bildung von reaktiven Sauerstoffspezies (ROS) steigern kann. Eine Zunahme der ROS kann den Rezeptor des endothelialen Wachstumsfaktors (EGF) anregen, was wiederum den Weg der extrazellulären signalgesteuerten Kinase (ERK) aktivieren kann. Der Weg der ERK beinhaltet die darauf folgende Aktivierung der Ras- und Raf-Proteine und der mitogenaktivierten Proteinkinase (MAPK). Der Weg der MAPK spielt eine Rolle bei der Förderung von Tumoren. Chronische Exposition gegenüber reaktiven Sauerstoffspezies (ROS) kann verschiedene Stress-Kinasen aktivieren (p38 MAP-Kinase). Die Aktivierung der p38-MAP-Kinase kann den Weg der ERK anregen und auch zur Phosphorylierung von Hitzeschockproteinen (Hsp) führen, was die Apoptose hemmt. Die Hemmung der Apoptose könnte die Krebsentstehung fördern, indem das Überleben von Zellen mit beschädigter DNA verlängert wird. Hitzeschockproteine stabilisieren auch die endothelialen Stressfasern (endothelial stress fibers) und verändern das Ausscheiden von bFGF. Dies kann zu einer Erhöhung der Durchlässigkeit der Blut-Hoden-Schranke führen und zu Unfruchtbarkeit führen. Elektromagnetische Funkwellen können auch Krebs fördern, indem sie die ornithine Decarboxylase (ODC) anregen, ein Enzym, das beim Weg der Polyaminsynthese die Entstehungsquote drosselt, und auch indem sie in die Kalziumkanäle in der Plasmamembran eingreifen.

Wirkungskomponente, und eine akute Exposition gegenüber Phorbol-Ester regt Proteinkinase C an. Chronische Exposition gegenüber Phorbol-Ester hingegen verringert die Aktivität der Proteinkinase-C-Delta. Lu et al. und Hornia et al. fanden heraus, dass die Verringerung von Proteinkinase-C-Delta in Zusammenhang steht mit der Förderung von Tumoren (85, 86). Wie bereits oben erläutert, könnten die elektromagnetischen Funkwellen in Zusammenhang stehen mit dem Rückgang der Aktivität der Proteinkinase C. Wir nehmen deshalb an, dass eine chronische Exposition gegenüber elektromagnetischen Funkwellen, welche zu einem Rückgang der Aktivität der Proteinkinase C führt, im Zusammenhang stehen könnte mit der Krebsentstehung.

Veränderungen bei der Kalziumkonzentration innerhalb der Zellen und der Tätigkeit von Ornithindecaboxylase (ODC) und Proteinkinase C stehen sowohl im Zusammenhang und können auch Folge einer Exposition gegenüber elektromagnetischen Funkwellen sein. In der Fachliteratur findet sich auch ein Bericht über durch reaktive Sauerstoffspezies gesteuerte Veränderungen in der Aktivität von Proteinkinase C (PKC) und Ornithindecaboxylase (ODC) (98). Daher können durch elektromagnetische Funkwellen bedingte Zunahmen in der Erzeugung von reaktiven Sauerstoffspezies Zelldifferenzierungen auslösen durch ihre Wirkung auf die Enzyme MAPK-Kinase, hsp, Proteinkinase C und Ornithindecaboxylase.

### **Zukünftige Studien: Eine Vorgehensweise auf Rechnerbasis**

Das Tragen eines Handys in der Hosentasche (oder an einem Lendengürtel befestigt), exponiert die Hoden einer hohen Leistungsflussdichte von Handystrahlung. In ähnlicher Weise geschieht dies, wenn eine Person mit einem Bluetooth-Headset (oder mit jeder anderen Freisprechvorrichtung) telefoniert, wenn das Handy in der Hosentasche getragen wird. Die jüngst beliebteste Verwendung von Freisprechvorrichtungen verringert vielleicht die Exposition des menschlichen Kopfs gegenüber Handystrahlung (99), aber sie gefährdet möglicherweise auch das männliche Fortpflanzungssystem. In der gewöhnlichen Alltagsverwendung sind das Gerät und die männlichen Fortpflanzungsorgane durch vielfache Gewebeschichten voneinander getrennt. Daher ist es sehr wichtig, Versuchsbedingungen zu schaffen, bei denen die Intensität der Funkwellenexposition (Dosimetrie), wie sie im tatsächlichen Alltag vorkommt, simuliert wird. Um daher die spezifische Entfernung zu bestimmen, die beinahe identisch ist mit der Entfernung des Handys (in der Hosentasche) von den Hoden, haben wir ein zweidimensionales, anatomisches Computermodell der Gewebe entworfen, um die Auswirkungen, die bei Laborbedingungen feststellbar sind, auf die Bedingungen im wirklichen Lebensumfeld umzurechnen (Es handelt sich hierbei um ein auf einem Linux-Rechner erstelltes softwaregestütztes Modell, nicht um irgendein physikalisch-anatomisches Modell). Eine Funkwellen-Dosimetrie-Analyse (Strahlungsdosimetrie ist die Berechnung der von Materie und Gewebe absorbierten Strahlung infolge von Exposition durch Strahlung) unter Verwendung eines begrenzten Zeitunterschiedsbereichs wird durchgeführt. Wir werden auch ein Modell des Versuchsaufbaus entwerfen, das die Entfernung zwischen der

Funkwellenquelle und der Spermienprobe berechnen wird. Dieses Modell wird am besten die tatsächlichen, im Alltag vorkommenden SAR-Bedingungen widerspiegeln.

Gemäß dem Forschungsprogramm der WHO im Bereich von Funkfrequenzfeldern sind Laborstudien wichtig für die Beurteilung von Gesundheitsrisiken aufgrund von elektromagnetischen Funkwellen (1). Wir haben diese Studie auf der Grundlage unserer kürzlich veröffentlichten Pilotstudie konzipiert (46) sowie der Biomodell-Studie von Bit-Babik et al. (99). Wir werden auch die Wirkungen von spezifischen Entfernungen auf bestimmte Spermieeigenschaften (sperm parameters) und die Bildung von reaktiven Sauerstoffspezies (in reinen Spermienproben) untersuchen.

### **Schlussfolgerung**

Wir haben die Fachliteratur studiert, um die Wirkungen von Handystrahlung auf die menschliche Gesundheit besser zu verstehen, insbesondere die Auswirkungen auf die Fruchtbarkeit und in Bezug auf Krebserkrankungen. Im Handel erhältliche Handys könnten die Zellfunktionen durch nicht-thermische Wirkungen beeinflussen. Wir haben die Hypothese aufgestellt, dass die Plasmamembran der Angriffspunkt der Handystrahlung sein könnte. Elektromagnetische Funkwellen können die Bildung von reaktiven Sauerstoffspezies steigern, indem die Aktivität der NADH-Oxidase in der Plasmamembran gesteigert wird. Länger andauernde Exposition durch elektromagnetische Funkwellen kann auch DNA-Schädigungen verursachen (durch länger andauernden oxidativen Stress), was vielleicht den matozoalen Zelltod von neuronalen Zellen und Spermienzellen beschleunigt und neurodegenerative Prozesse sowie auch die Krebsentstehung im Gehirn und in den Hoden fördert. Jegliche tumorfördernde Wirkungen von elektromagnetischen Funkwellen könnten in deren Wirkung auf die Proteinkinase C, die ornithine Decarboxylase (ODC), die zwischen den Zellen befindlichen Kalziumansammlungen (calcium spikes) und die Stimulierung von Stress-Kinase begründet liegen. Die Stimulierung der NADH-Oxidase in der Plasmamembran könnte eine zentrale Rolle bei den oben genannten Wirkungen spielen.

Oxidativer Stress und Veränderungen in der Aktivität von Proteinkinase-C könnte zu der mit elektromagnetischen Funkwellen in Zusammenhang stehenden Unfruchtbarkeit führen, die in zahlreichen Studien beobachtet wurde. Daher könnten die elektromagnetischen Funkwellen von im Handel erhältlichen Handys sich auf die Befruchtungsfähigkeit der Spermatozoen (Spermienzellen) auswirken. Deshalb sollte der SAR-Grenzwert (Grenzwert der maximalen akzeptablen Exposition) für Handys gesenkt werden. Weitere Studien sind jedoch notwendig, um einen definitiven Beweis für die Schädlichkeit von Handystrahlung liefern zu können, was durch Laborstudien in Verbindung mit computergestützten Biomodellen geschehen kann.

### Liste der Abkürzungen

RF-EMW:	Radiofrequente Elektromagnetische Wellen
SAR:	Specific Absorption Rate (spezifische Absorptionsrate)
FDTD:	Finite difference time domain
MDA:	Malonaldehyd; Hsp: Hitzeschockprotein
PKC:	Proteinkinase C
SOD:	Superoxiddismutase
GSH-Px:	Glutathion-Peroxidase
CAT:	Catalase
OS:	oxidativer Stress
MAPK:	mitogenaktivierte Proteinkinase
ERK:	extrazelluläre signalgesteuerte Kinasen
ODC:	Ornithine Dekarboxylase

### Kontakt:

Nisarg R. Desai  
Center for Reproductive Medicine, Glickman Urological and Kidney Institute and  
Obstetrics and Gynecology and Women's Health Institute, Cleveland Clinic, Cleveland,  
Ohio, USA  
Department of Internal Medicine, Staten Island University Hospital, Staten Island,  
New York, USA  
E-Mail: nisargdesai@hotmail.com

Kavindra K. Kesari  
School of Environmental Sciences, Jawaharlal Nehru University, New Delhi, India  
E-Mail: kavindra\_biotech@yahoo.co.in

Ashok Agarwal (Korrespondenzautor)  
Center for Reproductive Medicine, Glickman Urological and Kidney Institute and  
Obstetrics and Gynecology and Women's Health Institute, Cleveland Clinic, Cleveland,  
Ohio, USA  
E-Mail: agarwaa@ccf.org

### Interessenkonflikte:

Die Autoren erklären, dass bei ihnen keine Interessenkonflikte vorliegen.

### Beiträge der Autoren:

NRD leistete einen wesentlichen Beitrag zum Entwurf des Artikels und bei der Erstellung des Konzepts von 50-60% des Artikels. KK leistete einen wesentlichen Beitrag zur Konzeption und dem Entwurf des Artikels und bei der Erstellung des Konzepts von 20-30% des Artikels. AA leistete einen wichtigen Beitrag bei dem Konzept des Artikels, der Überarbeitung und der letztendlichen Bewilligung. Alle Autoren haben das Endmanuskript gelesen und bewilligt.

### Danksagungen:

Die Autoren danken den Mitarbeitern des Zentrums für reproduktive Medizin für deren Unterstützung bei der Forschungsarbeit.

(Originalartikel: Review - Pathophysiology of cell phone radiation: oxidative stress and carcinogenesis with focus on male reproductive system. *Reproductive Biology and Endocrinology* 2009, 7: 114, doi: 10.1186/14777827-7-114, <http://www.rbej.com/content/7/1/114>; (c) 2009 Desai et al; licensee BioMed Central Ltd. Deutsche Übersetzung: Verein zum Schutz der Bevölkerung vor Elektromog e.V., Stuttgart, [info@der-mast-muss-weg.de](mailto:info@der-mast-muss-weg.de))

Fundierte Informationen über die biologischen Wirkungen des Mobilfunks geben die Broschüren: Zellen im Strahlenstress. Warum Mobilfunkforschung krank macht. Eckpunkte internationaler Mobilfunkforschung; Autorenteam Stuttgart- West, Hrsg. Verein zum Schutz der Bevölkerung vor Elektromog e.V., 2009. Broschürenreihe der Kompetenzinitiative e.V.: Wie empfindlich reagieren die Gene auf Mobilfunkstrahlung?, Adlkofer; Belyaev, Shiroff, Richter, 2008; Warum Grenzwerte schädigen, nicht schützen - aber aufrecht erhalten werden, Adlkofer u.a., 2009, je 6,00 Euro. [bestellung@der-mast-muss-weg.de](mailto:bestellung@der-mast-muss-weg.de).

Diese Übersetzung wird Ihnen kostenlos zur Verfügung gestellt. Über eine Spende zur Unterstützung unserer Arbeit freuen wir uns: Verein zum Schutz der Bevölkerung vor Elektromog e.V., Bismarckstraße 63, 70197 Stuttgart, Konto-Nr. 2 14 746 003, Stuttgarter Volksbank, BLZ 600 901 00

### Nachweise

- (1) WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO (2006): 2006 WHO research agenda for radio frequency fields. Genf. [http://www.who.int/peh-emf/research/rf\\_research\\_agenda\\_2006.pdf](http://www.who.int/peh-emf/research/rf_research_agenda_2006.pdf) [letzter Zugriff: 16.3.2010].
- (2) MAKKER K, VARGHESE A, DESAI NR, MOURADI R, AGARWAL A. (2009): Cell phones: modern man's nemesis? *Reprod Biomed Online* 18(1): 148-157.
- (3) OFTEDAL G, WILEN J, SANDSTROM M, MILD KH. (2000): Symptoms experienced in connection with mobile phone use. *Occup Med (Lond)* 50(4): 237-245.
- (4) International Commission on Non-Ionizing Radiation Protection (ICNIRP) (1998): Guidelines for limiting exposure to time-varying electric, magnetic, and electromagnetic fields (up to 300 GHz). *International Commission on Non-Ionizing Radiation Protection. Health Phys* 74(4): 494-522.
- (5) ANDERSON V, ROWLEY J. (2007): Measurements of skin surface temperature during mobile phone use. *Bioelectromagnetics* 28(2): 159-162.
- (6) STRAUME A, OFTEDAL G, JOHNSON A. (2005): Skin temperature increase caused by a mobile phone: a methodological infrared camera study. *Bioelectromagnetics* 26(6): 510-519.
- (7) YAN JG, AGRESTI M, BRUCE T, YAN YH, GRANLUND A, MATLOUB HS. (2007): Effects of cellular phone emissions on sperm motility in rats. *Fertil Steril* 88(4): 957-964.
- (8) FRIEDMAN J, KRAUS S, HAUPTMAN Y, SCHIFF Y, SEGER R. (2007): Mechanism of short-term ERK activation by electromagnetic fields at mobile phone frequencies. *Biochem* 405(3): 559-568.
- (9) LESZCZYNSKI D, JOENVAAARA S, REIVINEN J, KUOKKA R. (2002): Non-thermal activation of the hsp27/p38MAPK stress pathway by mobile phone radiation in human endothelial cells: molecular mechanism for cancer- and blood-brain barrier-related effects. *Differentiation* 70(2-3): 120-129.
- (10) BLANK M. (2005): Do electromagnetic fields interact with electrons in the Na, K-ATPase? *Bioelectromagnetics* 26(8): 677-683.
- (11) CAPRI M, SCARCELLA E, FUMELLI C, BIANCHI E, SALVIOLI S, MESIRCA P, AGOSTINI C, ANTOLINI A, SCHIAVONI A, CASTELLANI G, BERSANI F, FRANCESCHI C. (2004): In vitro exposure of human lymphocytes to 900 MHz CW and GSM modulated radiofrequency: studies of proliferation, apoptosis and mitochondrial membrane potential. *Radiat Res* 162(2): 211-218.
- (12) CLEARY SF, DU Z, CAO G, LIU LM, MCCRADY C. (1996): Effect of isothermal radiofrequency radiation on cytolytic T lymphocytes. *FASEB* 10(8): 913-919.
- (13) LAI H, SINGH NP. (1996): Single- and double-strand DNA breaks in rat brain cells after acute exposure to radiofrequency electromagnetic radiation. *Int J Radiat Biol* 69(4): 513-521.
- (14) LANTOW M, LUPKE M, FRAHM J, MATTSSON MO, KUSTER N, SIMKO M. (2006): ROS release and Hsp70 expression after exposure to 1,800 MHz radiofrequency electromagnetic fields in primary human monocytes and lymphocytes. *Radiat Environ Biophys* 45(1): 55-62.
- (15) LIXIA S, YAO K, KAIJUN W, DEQIANG L, HUAJUN H, XIANGWEI G, BAOHONG W, WEI Z, JIANLING L, WEI W. (2006): Effects of 1.8 GHz radiofrequency field on DNA damage and expression of heat shock protein 70 in human lens epithelial cells. *Mutat Res* 602(1-2): 135-142.
- (16) MCNAMEE JP, BELLIER PV, GAJDA GB, LAVALLEE BF, MARRO L, LEMAY E, THANSANDOTE A. (2003): No evidence for genotoxic effects from 24 h exposure of



- human leukocytes to 1.9 GHz radiofrequency fields. *Radiat Res* 159(5): 693-697.
- (17) BONDY ML, SCHEURER ME, MALMER B, BARNHOLTZ-SLOAN JS, DAVIS FG, ILYASOVA D, KRUCHKO C, MCCARTHY BJ, RAJARAMAN P, SCHWARTZBAUM JA, SADETZKI S, SCHLEHOFER B, TIHAN T, WIEMELS JL, WRENSCH M, BUFFLER PA. (2008): Brain tumor epidemiology: consensus from the Brain Tumor Epidemiology Consortium. *Cancer* 113(7 Suppl): 1953-1968.
- (18) CARDIS E, DELTOUR I, MANN S, MOISSONNIER M, TAKI M, VARSIER N, WAKE K, WIART J. (2008): Distribution of RF energy emitted by mobile phones in anatomical structures of the brain. *Phys Med Biol* 53(11): 2771-2783.
- (19) EBERHARDT JL, PERSSON BR, BRUN AE, SALFORD LG, MALMGREN LO. (2008): Blood-brain barrier permeability and nerve cell damage in rat brain 14 and 28 days after exposure to microwaves from GSM mobile phones. *Electromagn Biol Med* 27(3): 215-229.
- (20) HARDELL L, SAGE C. (2008): Biological effects from electromagnetic field exposure and public exposure standards. *Biomed Pharmacother* 62(2): 104-109.
- (21) O'KEEFE S. (2008): Does the use of cell phones cause brain tumors? *Clin J Oncol Nurs* 12(4): 671-672.
- (22) PAWL R. (2008): Cell phones more dangerous than cigarettes! *Surg Neurol* 70(5): 445-446.
- (23) SOKOLOVIC D, DJINDJIC B, NIKOLIC J, BJELAKOVIC G, PAVLOVIC D, KOCIC G, KRSTIC D, CVETKOVIC T, PAVLOVIC V. (2008): Melatonin reduces oxidative stress induced by chronic exposure of microwave radiation from mobile phones in rat brain. *J Radiat Res (Tokyo)* 49(6): 579-586.
- (24) WIHOLM C, LOWDEN A, KUSTER N, HILLERT L, ARNETZ BB, AKERSTEDT T, MOFFAT SD. (2009): Mobile phone exposure and spatial memory. *Bioelectromagnetics* 30(1): 59-65.
- (25) AGARWAL A, DEEPINDER F, SHARMA RK, RANGA G, LI J. (2008): Effect of cell phone usage on semen analysis in men attending infertility clinic: an observational study. *Fertil Steril* 89(1): 124-128.
- (26) MARKKANEN A, PENTTINEN P, NAARALA J, PELKONEN J, SIHVONEN AP, JUUTILAINEN J. (2004): Apoptosis induced by ultraviolet radiation is enhanced by amplitude modulated radiofrequency radiation in mutant yeast cells. *Bioelectromagnetics* 25(2): 127-133.
- (27) BUTTIGLIONE M, ROCA L, MONTEMURNO E, VITIELLO F, CAPOZZI V, CIBELLI G. (2007): Radiofrequency radiation (900 MHz) induces Egr-1 gene expression and affects cell-cycle control in human neuroblastoma cells. *J Cell Physiol* 213(3): 759-767.
- (28) DASDAG S, AKDAG MZ, ULUKAYA E, UZUNLAR AK, YEGIN D. (2008): Mobile phone exposure does not induce apoptosis on spermatogenesis in rats. *Arch Med Res* 39(1): 40-44.
- (29) HOOK GJ, ZHANG P, LAGROYE I, LI L, HIGASHIKUBO R, MOROS EG, STRAUBE WL, PICKARD WF, BATY JD, ROTI ROTI JL. (2004): Measurement of DNA damage and apoptosis in Molt-4 cells after in vitro exposure to radiofrequency radiation. *Radiat Res* 161(2): 193-200.
- (30) JOUBERT V, LEVEQUE P, CUEILLE M, BOURTHOUMIEU S, YARDIN C. (2007): No apoptosis is induced in rat cortical neurons exposed to GSM phone fields. *Bioelectromagnetics* 28(2): 115-121.
- (31) JOUBERT V, LEVEQUE P, RAMETTI A, COLLIN A, BOURTHOUMIEU S, YARDIN C. (2006): Microwave exposure of neuronal cells in vitro: Study of apoptosis. *Int J Radiat Biol* 82(4): 267-275.
- (32) LANTOW M, VIERGUTZ T, WEISS DG, SIMKO M. (2006): Comparative study of cell cycle kinetics and induction of apoptosis or necrosis after exposure of human mono mac 6 cells to radiofrequency radiation. *Radiat Res* 166(3): 539-543.
- (33) MEROLA P, MARINO C, LOVISOLO GA, PINTO R, LACONI C, NEGRONI A. (2006): Proliferation and apoptosis in a neuroblastoma cell line exposed to 900 MHz modulated radiofrequency field. *Bioelectromagnetics* 27(3): 164-171.
- (34) FALZONE N, HUYSER C, FOURIE F, TOIVO T, LESZCZYNSKI D, FRANKEN D. (2008): In vitro effect of pulsed 900 MHz GSM radiation on mitochondrial membrane potential and motility of human spermatozoa. *Bioelectromagnetics* 29(4): 268-276.
- (35) RAO VS, TITUSHKIN IA, MOROS EG, PICKARD WF, THATTE HS, CHO MR. (2008): Nonthermal effects of radiofrequency-field exposure on calcium dynamics in stem cell-derived neuronal cells: elucidation of calcium pathways. *Radiat Res* 169(3): 319-329.
- (36) DESAI N, SHARMA R, MAKKER K, SABANEH E, AGARWAL A. (2009): Physiologic and pathologic levels of reactive oxygen species in neat semen of infertile men. *Fertil Steril* 92(5): 1626-1631.
- (37) GRUNDLER W, KAISER F, KEILMANN F, WALLECZEK J. (1992): Mechanisms of electromagnetic interaction with cellular systems. *Naturwissenschaften* 79(12): 551-559.
- (38) BALCI M, DEVRIM E, DURAK I. (2007): Effects of mobile phones on oxidant/antioxidant balance in cornea and lens of rats. *Curr Eye Res* 32(1): 21-25.
- (39) MERAL I, MERT H, MERT N, DEGER Y, YORUK I, YETKIN A, KESKIN S. (2007): Effects of 900-MHz electromagnetic field emitted from cellular phone on brain oxidative stress and some vitamin levels of guinea pigs. *Brain Res* 1169: 120-124.
- (40) OKTEM F, OZGUNER F, MOLLAOGLU H, KOYU A, UZ E. (2005): Oxidative damage in the kidney induced by 900-MHz-emitted mobile phone: protection by melatonin. *Arch Med Res* 36(4): 350-355.
- (41) ORAL B, GUNEY M, OZGUNER F, KARAHAN N, MUNGAN T, COMLEKCI S, CESUR G. (2006): Endometrial apoptosis induced by a 900-MHz mobile phone: preventive effects of vitamins E and C. *Adv Ther* 23(6): 957-973.
- (42) OZGUNER F, BARDAK Y, COMLEKCI S. (2006): Protective effects of melatonin and caffeic acid phenethyl ester against retinal oxidative stress in long-term use of mobile phone: a comparative study. *Mol Cell Biochem* 282(1-2): 83-88.
- (43) DASDAG S, KETANI MA, AKDAG Z, ERSAY AR, SARI I, DEMIRTAS OC, CELIK MS. (1999): Whole-body microwave exposure emitted by cellular phones and testicular function of rats. *Urol Res* 27(3): 219-223.
- (44) DASDAG S, ZULKUF AKDAG M, AKSEN F, YILMAZ F, BASHAN M, MUTLU DASDAG M, SALIH CELIK M. (2003): Whole body exposure of rats to microwaves emitted from a cell phone does not affect the testes. *Bioelectromagnetics* 24(3): 182-188.
- (45) RIBEIRO EP, RHODEN EL, HORN MM, RHODEN C, LIMA LP, TONIOLO L. (2007): Effects of subchronic exposure to radio frequency from a conventional cellular telephone on testicular function in adult rats. *J Urol* 177(1): 395-399.
- (46) AGARWAL A, DESAI NR, MAKKER K, VARGHESE A, MOURADI R, SABANEH E, SHARMA R. (2008): Effects of radiofrequency electromagnetic waves (RF-EMW) from cellular phones on human ejaculated semen: an in vitro pilot study. *Fertil Steril* 92(4): 1318-25. Epub 2008 Sep 20.
- (47) DE IULIIS GN, NEWAY RJ, KING BV, AITKEN RJ. (2009): Mobile phone radiation induces reactive oxygen species production and DNA damage in human spermatozoa in vitro. *PLoS One* 4(7): e6446.
- (48) GARAJ-VRHOVAC V, HORVAT D, KOREN Z. (1990): The effect of microwave radiation on the cell genome. *Mutat Res* 243(2): 87-93.
- (49) MAES A, VERSCHAEVE L, ARROYO A, DE WAGTER C, VERCRUYSSSEN L. (1993): In vitro cytogenetic effects of 2450 MHz waves on human peripheral blood lymphocytes. *Bioelectromagnetics* 14(6): 495-501.
- (50) SARKAR S, ALI S, BEHARI J. (1994): Effect of low power microwave on the mouse genome: a direct DNA analysis. *Mutat Res* 320(1-2): 141-147.
- (51) BELYAEV IY, KOCH CB, TERENIUS O, ROXSTROM-LINDQUIST K, MALMGREN LO, W HS, SALFORD LG, PERSSON BR. (2006): Exposure of rat brain to 915 MHz GSM microwaves induces changes in gene expression but not double stranded DNA breaks or effects on chromatin conformation. *Bioelectromagnetics* 27(4): 295-306.
- (52) LAI H, SINGH NP. (1995): Acute low-intensity microwave exposure increases DNA single-strand breaks in rat brain cells. *Bioelectromagnetics* 16(3): 207-210.
- (53) LAI H, SINGH NP. (1997): Acute exposure to a 60 Hz magnetic field increases DNA strand breaks in rat brain cells. *Bioelectromagnetics* 18(2): 156-165.
- (54) LAI H, SINGH NP. (2004): Magnetic-field-induced DNA strand breaks in brain cells of the rat. *Environ Health Perspect* 112(6): 687-694.
- (55) LAI H, SINGH NP. (1997): Melatonin and N-tert-butyl-alpha-phenylnitronone block 60-Hz magnetic field-induced DNA single and double strand breaks in rat brain cells. *J Pineal Res* 22(3): 152-162.
- (56) PAULRAJ R, BEHARI J. (2006): Single strand DNA breaks in rat brain cells exposed to microwave radiation. *Mutat Res* 596(1-2): 76-80.
- (57) NIKOLOVA T, CZYZ J, ROLLETSCHKE A, BLYSZCZUK P, FUCHS J, JOVTCHEV G, SCHUDERER J, KUSTER N, WOBUS AM. (2005): Electromagnetic fields affect transcript levels of apoptosis-related genes in embryonic stem cell-derived neural progenitor cells. *FASEB J* 19(12): 1686-1688.
- (58) AITKEN RJ, BENNETTS LE, SAWYER D, WIKLENDT AM, KING BV. (2005): Impact of radio frequency electromagnetic radiation on DNA integrity in the male germline. *Int J Androl* 28(3): 171-179.
- (59) DIEM E, SCHWARZ C, ADLKOFER F, JAHN O, RUDIGER H. (2005): Non-thermal DNA breakage by mobile-phone radiation (1800 MHz) in human fibroblasts and in transformed GFSH-R17 rat granulosa cells in vitro. *Mutat Res* 583(2): 178-183.
- (60) TICE RR, HOOK GG, DONNER M, MCCREE DI, GUY AW. (2002): Genotoxicity of radiofrequency signals. I. Investigation of DNA damage and micronuclei induction in cultured human blood cells. *Bioelectromagnetics* 23(2): 113-126.
- (61) VIJAYALAXMI , PRIHODA TJ. (2008): Genetic damage in mammalian somatic cells exposed to radiofrequency radiation: a metaanalysis of data from 63 publications (1990-2005). *Radiat Res* 169(5): 561-574.
- (62) REMONDINI D, NYLUND R, REIVINEN J, POULLETIER DE GANNES F, VEYRET B, LAGROYE I, HARO E, TRILLO MA, CAPRI M, FRANCESCHI C, SCHLATTERER K, GMINSKI R, FITZNER R, TAUBER R, SCHUDERER J, KUSTER N, LESZCZYNSKI D,

- BERSANI F, MAERCKER C. (2006): Gene expression changes in human cells after exposure to mobile phone microwaves. *Proteomics* 6(17): 4745-4754.
- (63) SCHWARZ C, KRATOCHVIL E, PILGER A, KUSTER N, ADLKOFER F, RUDIGER HW. (2008): Radiofrequency electromagnetic fields (UMTS, 1,950 MHz) induce genotoxic effects in vitro in human fibroblasts but not in lymphocytes. *Int Arch Occup Environ Health* 81(6): 755-767.
- (64) SANNINO A, DI COSTANZO G, BRESCIA F, SARTI M, ZENI O, JUUTILAINEN J, SCARFI MR. (2009): Human fibroblasts and 900 MHz radiofrequency radiation: evaluation of DNA damage after exposure and coexposure to 3-chloro-4-(dichloromethyl)-5-hydroxy-2(5 h)-furanone (MX). *Radiat Res* 171(6): 743-751.
- (65) HUANG TQ, LEE MS, OH E, ZHANG BT, SEO JS, PARK WY. (2008): Molecular responses of Jurkat T-cells to 1763 MHz radiofrequency radiation. *Int J Radiat Biol* 84(9): 734-741.
- (66) VERSCHAEVE L. (2009): Genetic damage in subjects exposed to radiofrequency radiation. *Mutat Res* 681(2-3): 259-270.
- (67) ZHAO TY, ZOU SP, KNAPP PE. (2007): Exposure to cell phone radiation up-regulates apoptosis genes in primary cultures of neurons and astrocytes. *Neurosci Lett* 412(1): 34-38.
- (68) BASTE V, RIISE T, MOEN BE. (2008): Radiofrequency electromagnetic fields; male infertility and sex ratio of offspring. *Eur J Epidemiol* 23(5): 369-77.
- (69) WADOWIAK A, WADOWIAK L, WIKTOR H. (2007): Evaluation of the effect of using mobile phones on male fertility. *Ann Agric Environ Med* 14(1): 169-172.
- (70) FEJES I, ZAVACZKI Z, SZOLLOSI J, KOLOSZAR S, DARU J, KOVACS L, PAL A. (2005): Is there a relationship between cell phone use and semen quality? *Arch Androl* 51(5): 385-393.
- (71) DAVOUDI M, BROSSNER C, KUBER W. (2002): The influence of electromagnetic waves on sperm motility. *Urol Urogynacol* 19(22):.
- (72) OZGUNER M, KOYU A, CESUR G, URAL M, OZGUNER F, GOKCIMEN A, DELIBAS N. (2005): Biological and morphological effects on the reproductive organ of rats after exposure to electromagnetic field. *Saudi Med J* 26(3): 405-410.
- (73) SAUNDERS RD, KOWALCZUK CI. (1981): Effects of 2.45 GHz microwave radiation and heat on mouse spermatogenic epithelium. *Int J Radiat Biol Relat Stud Phys Chem Med* 40(6): 623-632.
- (74) WANG XW, DING GR, SHI CH, ZHAO T, ZHANG J, ZENG LH, GUO GZ. (2008): Effect of electromagnetic pulse exposure on permeability of blood-testicle barrier in mice. *Biomed Environ Sci* 21(3): 218-221.
- (75) CAIRNIE AB, HARDING RK. (1981): Cytological studies in mouse testis irradiated with 2.45-GHz continuous-wave microwaves. *Radiat Res* 87(1): 100-108.
- (76) EROGUL O, OZTAS E, YILDIRIM I, KIR T, AYDUR E, KOMESLI G, IRKILATA HC, IRMAK MK, PEKER AF. (2006): Effects of electromagnetic radiation from a cellular phone on human sperm motility: an in vitro study. *Arch Med Res* 37(7): 840-843.
- (77) LARSSON C. (2008): New insights into PKC family affairs: three novel phosphorylation sites in PKCepsilon and at least one is regulated by PKCalpha. *Biochem J* 411(2): e15-16.
- (78) KIMURA K, KATOH N, SAKURADA K, KUBO S. (1984): Phospholipid-sensitive Ca<sup>2+</sup>-dependent protein kinase system in testis: localization and endogenous substrates. *Endocrinology* 115(6): 2391-2399.
- (79) NAOR Z, BREITBART H. (1997): Protein kinase C and Mammalian spermatozoa acrosome reaction. *Trends Endocrinol Metab* 8(9): 337-342.
- (80) NISHIZUKA Y. (1986): Studies and perspectives of protein kinase C. *Science* 233(4761): 305-312.
- (81) NIKULA H, NAOR Z, PARVINEN M, HUHTANIEMI I. (1987): Distribution and activation of protein kinase C in the rat testis tissue. *Mol Cell Endocrinol* 49(1): 39-49.
- (82) CROCENZI FA, SANCHEZ POZZI EJ, RUIZ ML, ZUCCHETTI AE, ROMA MG, MOTTINO AD, VORE M. (2008): Ca(2+)-dependent protein kinase C isoforms are critical to estradiol 17beta-D-glucuronide-induced cholestasis in the rat. *Hepatology* 48(6): 1885-1895.
- (83) KUBITZ R, SAHA N, KUHLKAMP T, DUTTA S, VOM DAHL S, WETTSTEIN M, HAUSSINGER D. (2004): Ca<sup>2+</sup>-dependent protein kinase C isoforms induce cholestasis in rat liver. *J Biol Chem* 279(11): 10323-10330.
- (84) WHITE D, DE LAMIRANDE E, GAGNON C. (2007): Protein kinase C is an important signaling mediator associated with motility of intact sea urchin spermatozoa. *J Exp Biol* 210(Pt 22): 4053-4064.
- (85) HORNIA A, LU Z, SUKEZANE T, ZHONG M, JOSEPH T, FRANKEL P, FOSTER DA. (1999): Antagonistic effects of protein kinase C alpha and delta on both transformation and phospholipase D activity mediated by the epidermal growth factor receptor. *Mol Cell Biol* 19(11): 7672-7680.
- (86) LU Z, HORNIA A, JIANG YW, ZANG Q, OHNO S, FOSTER DA. (1997): Tumor promotion by depleting cells of protein kinase C delta. *Mol Cell Biol* 17(6): 3418-3428.
- (87) BLACKMAN CF, BENANE SG, ELDER JA, HOUSE DE, LAMPE JA, FAULK JM. (1980): Induction of calcium-ion efflux from brain tissue by radiofrequency radiation: effect of sample number and modulation frequency on the power-density window. *Bioelectromagnetics* 1(1): 35-43.
- (88) ISHIZUKA J, BOLD RJ, TOWNSEND CM JR, THOMPSON JC. (1995): Role of calcium in the regulation of ornithine decarboxylase enzyme activity in mouse colon cancer cells. *Cancer Invest* 13(2): 181-187.
- (89) FITZSIMMONS RJ, STRONG DD, MOHAN S, BAYLINK DJ. (1992): Low-amplitude, low-frequency electric field-stimulated bone cell proliferation may in part be mediated by increased IGF-II release. *J Cell Physiol* 150(1): 84-89.
- (90) GOODMAN R, HENDERSON AS. (1988): Exposure of salivary gland cells to low-frequency electromagnetic fields alters polypeptide synthesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 85(11): 3928-3932.
- (91) KUNDI M, MILD K, HARDELL L, MATTSSON MO. (2004): Mobile telephones and cancer—a review of epidemiological evidence. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev* 7(5): 351-384.
- (92) LAHKOLA A, SALMINEN T, RAITANEN J, HEINAVAARA S, SCHOEMAKER MJ, CHRISTENSEN HC, FEYCHTING M, JOHANSEN C, KLAEBOE L, LONN S, SWERDLOW AJ, TYNES T, AUVINEN A. (2008): Meningioma and mobile phone use—a collaborative case-control study in five North European countries. *Int J Epidemiol* 37(6): 1304-1313.
- (93) HOYTO A, JUUTILAINEN J, NAARALA J. (2007): Ornithine decarboxylase activity is affected in primary astrocytes but not in secondary cell lines exposed to 872 MHz RF radiation. *Int J Radiat Biol* 83(6): 367-374.
- (94) BEHARI J, PAULRAJ R. (2007): Biomarkers of induced electromagnetic field and cancer. *Indian J Exp Biol* 45(1): 77-85.
- (95) BYUS CV, KARTUN K, PIEPER S, ADEY WR. (1988): Increased ornithine decarboxylase activity in cultured cells exposed to low energy modulated microwave fields and phorbol ester tumor promoters. *Cancer Res* 48(15): 4222-4226.
- (96) HOGARTY MD, NORRIS MD, DAVIS K, LIU X, EVAGELIOU NF, HAYES CS, PAWEL B, GUO R, ZHAO H, SEKYERE E, KEATING J, THOMAS W, CHENG NC, MURRAY J, SMITH J, SUTTON R, VENN N, LONDON WB, BUXTON A, GILMOUR SK, MARSHALL GM, HABER M. (2008): ODC1 is a critical determinant of MYCN oncogenesis and a therapeutic target in neuroblastoma. *Cancer Res* 68(23): 9735-9745.
- (97) GRINER EM, KAZANIETZ MG. (2007): Protein kinase C and other diacylglycerol effectors in cancer. *Nat Rev Cancer* 7(4): 281-294.
- (98) OTIENO MA, KENSLER TW. (2000): A role for protein kinase C-delta in the regulation of ornithine decarboxylase expression by oxidative stress. *Cancer Res* 60(16): 4391-4396.
- (99) BIT-BABIK G, CHOU CK, FARAONE A, GESSNER A, KANDA M, BALZANO Q. (2003): Estimation of the SAR in the human head and body due to radiofrequency radiation exposure from handheld mobile phones with hands-free accessories. *Radiat Res* 159(4): 550-557.